

Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 11246527
PUBLICATION DATE : 14-09-99

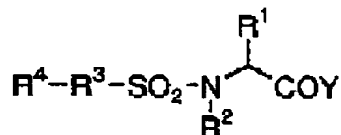
APPLICATION DATE : 02-03-98
APPLICATION NUMBER : 10049260

APPLICANT : SHIONOGI & CO LTD;

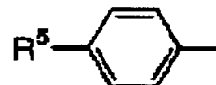
INVENTOR : TSUZUKI HIROSHIGE;

INT.CL. : C07D213/55 A61K 31/18 A61K 31/34
A61K 31/38 A61K 31/405 A61K 31/41
A61K 31/425 A61K 31/44 //
C07C311/19 C07C311/29

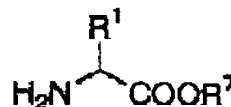
TITLE : MMP-8 INHIBITOR



II



III



ABSTRACT : PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain an inhibitor of MMP-8, which is a kind of matrix meta- protease(MMP), of and useful as a medicament capable of inhibiting the crisis and progression of morbid states accompanied with histotripsy such as chronic rheumatoid arthritis, arthrosis deformans, etc., by using a novel sulfonamide derivative.

SOLUTION: This MMP-8 inhibitor contains a compound expressed by formula I {R¹ is a (substituted) lower alkyl or a (substituted) aryl; R² is H, a lower alkyl or an aralkyl; R³ is a group of formula III or a single bond; R⁴ is a group expressed by formula III [R⁵ is H, a (substituted) lower alkyl or the like], 2-halophenyl or the like; Y is NHOH or OH}, its optically active substance, their pharmaceutically allowable salts or their hydrate. The compound of the formula I is obtained, e.g. by reacting a compound expressed by R⁴-R³-SO₂-Hal with an α-amino acid of formula IV (R⁷ is H or a carboxy-protected group).

COPYRIGHT: (C)1999,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-246527

(43) 公開日 平成11年(1999)9月14日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	F I
C 0 7 D 213/55		C 0 7 D 213/55
A 6 1 K 31/18		A 6 1 K 31/18
31/34		31/34
31/38		31/38
31/405	A E D	31/405 A E D
審査請求 未請求 請求項の数15 O L (全 28 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願平10-49260

(22) 出願日 平成10年(1998)3月2日

(71) 出願人 000001926

塩野義製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号

(72) 発明者 渡邊 文彦

奈良県北葛城郡上牧町友が丘2-5-22

(72) 発明者 續木 博茂

京都府京田辺市大住ヶ丘5-12-10

(74) 代理人 弁理士 山内 秀晃

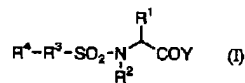
(54) 【発明の名称】 MMP-8阻害剤

(57) 【要約】

【課題】 MMP-8阻害作用を有する薬剤を提供する。

【解決手段】 一般式 (I) :

【化1】



で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有するMMP-8阻害剤。

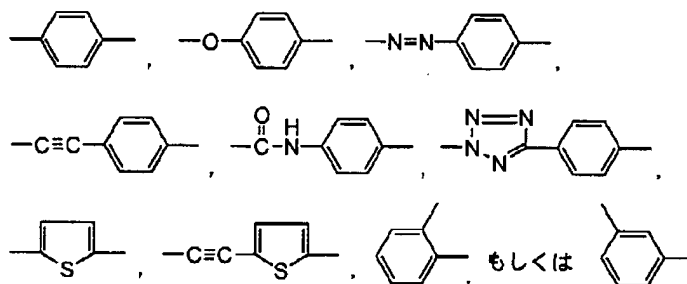
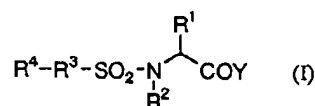
(2)

特開平11-246527

【特許請求の範囲】

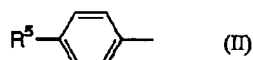
【請求項1】 一般式 (I) :

【化1】



で表わされる基または単結合； R^4 は、一般式 (I) I) :

【化3】



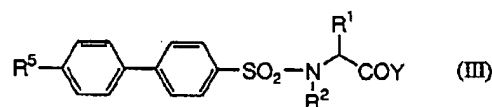
(式中、 R^5 は水素原子、低級アルキル、ハロゲンまたはヒドロキシで置換されている低級アルキル、ハロゲン、置換されていてもよいアミノ、低級アルキルオキシ、低級アルキルチオ、フェニル、低級アルキルカルボニルオキシ、アミノスルホニル、またはヒドロキシ)で表わされる基、2-ハロフェニル、2-チエニル、8位がニトロまたはアミノで置換された3-ジベンゾフラニル、フェニルエテニル、または低級アルキル； Y は NH OH または OH である(ただし、 R^4 が低級アルキルである場合は、 R^3 は単結合である)。]で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有するMMP-8阻害剤。

【請求項2】 一般式 (III) :

【化4】

【式中、 R^1 は置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールアルキル； R^2 は水素原子、低級アルキル、またはアラルキル； R^3 は式：

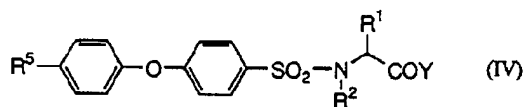
【化2】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 、および Y は前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有するMMP-8阻害剤。

【請求項3】 一般式 (IV) :

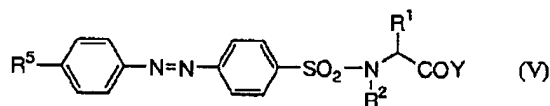
【化5】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 、および Y は前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有するMMP-8阻害剤。

【請求項4】 一般式 (V) :

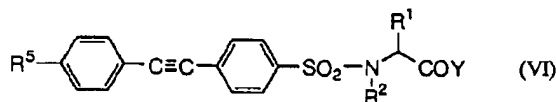
【化6】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 、および Y は前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有するMMP-8阻害剤。

【請求項5】 一般式 (VI) :

【化7】



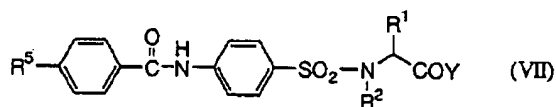
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 、および Y は前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有するMMP-8阻害剤。

【請求項6】 一般式 (VII) :

【化8】

(3)

特開平11-246527

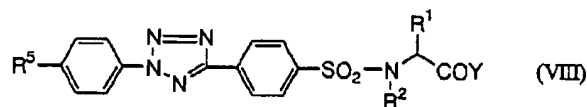


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 、および Y は前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分と

して含有するMMP-8阻害剤。

【請求項7】 一般式(VIII)：

【化9】

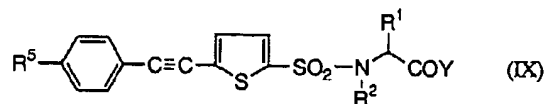


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 、および Y は前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分と

して含有するMMP-8阻害剤。

【請求項8】 一般式(IX)：

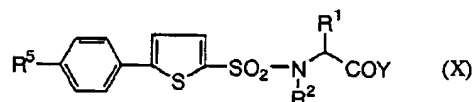
【化10】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 、および Y は前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有するMMP-8阻害剤。

【請求項9】 一般式(X)：

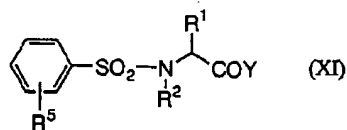
【化11】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 、および Y は前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有するMMP-8阻害剤。

【請求項10】 一般式(XI)：

【化12】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 、および Y は前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有するMMP-8阻害剤。

【請求項11】 R^1 が置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアラルキル、または置換されていてもよいヘテロアリアルキルである請求項1～10のいずれかに記載のMMP-8阻害剤。

【請求項12】 R^2 が水素原子、メチル、またはベン

ジルである請求項1～11のいずれかに記載のMMP-8阻害剤。

【請求項13】 R^1 に隣接する不斉炭素が R 配置である請求項1～12のいずれかに記載のMMP-8阻害剤。

【請求項14】 慢性関節リウマチの治療薬である請求項1～13のいずれかに記載のMMP-8阻害剤。

【請求項15】 変形性関節症の治療薬である請求項1～13のいずれかに記載のMMP-8阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)の一種である、MMP-8の阻害剤に関する。

【0002】

【従来の技術】細胞外マトリックスは、コラーゲン、フィブロンectin、ラミニン、プロテогリカン等から構成され、組織支持機能、細胞の増殖、分化、接着等の役割を持つ。細胞外マトリックスの分解には、活性中心に金属イオンを含むプロテアーゼであるメタロプロテアーゼ、特にマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)が関与している。MMPにはMMP-1(I型コラゲナーゼ)からMMP-18まで多くのファミリーが報告され、本来の生理条件下では成長、組織改革等に作用している。しかし、組織破壊や繊維化を伴う各種病態(変形性関節炎、関節リウマチ、角膜潰瘍、歯周病、腫瘍の転移又は浸潤、ウイルス感染症(HIV感染症))では病態の進行と前記酵素の発現(活性)上昇が相関していることが報告されている。例えば、炎症には、MMP-1(I型コラゲナーゼ)、MMP-3(ストロメライシン)と同様にMMP-8(好中球コラゲナーゼ)の関与

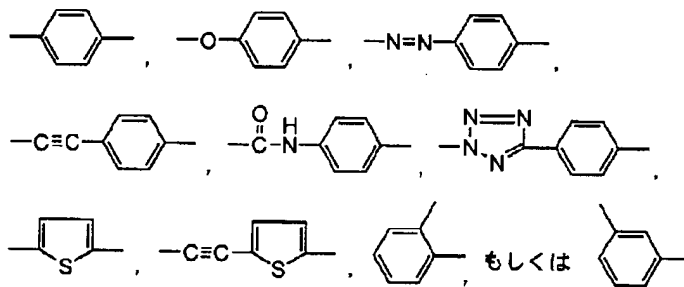
(4)

特開平11-246527

が示唆されている。炎症反応において好中球(多形核白血球)が浸潤してくると、MMP-8が放出され、主として、I、II、III型コラーゲンの分解に関わる。現在のところ、MMP-8と病態についての関係は明らかにはされていないが、MMP-8が組織破壊を伴う病態に関わっているという点では一致するところである。従って、MMP-8阻害剤は、関節の軟骨破壊を抑制し、慢性関節リウマチ、変形性関節症等の治療薬として期待される。本発明におけるMMP-8阻害作用を有する化合物は、WO97/27174に記載されている。また、関連する出願としては、WO95/35276、EP0757037-A2、特開平9-104672、およびWO97/45402が挙げられる。MMP-8阻害剤としては、 β -カルボリン誘導体(WO97/37658)、ジペプチド誘導体(WO96/013175)が知られている。

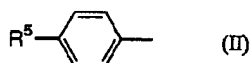
【0003】

【発明が解決しようとする課題】上記に鑑み、本発明者らは慢性関節リウマチ、変形性関節症等の組織破壊を伴う病態の発症、進展を抑制する薬剤として、MMP-8阻害剤について研究を行ってきた。



で表わされる基または単結合； R^4 は、一般式(I)：

【化15】



(式中、 R^5 は水素原子、低級アルキル、ハロゲンまたはヒドロキシで置換されている低級アルキル、ハロゲン、置換されていてもよいアミノ、低級アルキルオキシ、低級アルキルチオ、フェニル、低級アルキルカルボニルオキシ、アミノスルホニル、またはヒドロキシ)で表わされる基、2-ハロフェニル、2-チエニル、8位がニトロまたはアミノで置換された3-ジベンゾフラニル、フェニルエチニル、または低級アルキル； Y はNH OHまたはOHである(ただし、 R^4 が低級アルキルである場合は、 R^3 は単結合である)。]で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有するMMP-8阻害剤に関する。

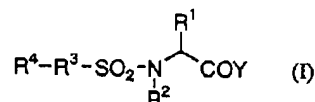
【0006】さらに詳しくは、III)一般式(III)：

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、FEBS LETT., 296, 1992, 263-366記載の方法を用いてMMP-8阻害活性を測定し、強いMMP-8阻害作用を有する化合物の創製を試みた。その結果、ある種のスルホンアミド誘導体が、強いMMP-8阻害作用を有することを見出した。

【0005】すなわち本発明は、I)一般式(I)：

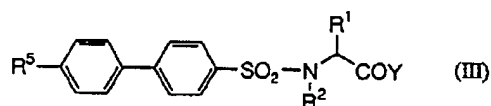
【化13】



【式中、 R^1 は置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールアルキル； R^2 は水素原子、低級アルキル、またはアラルキル； R^3 は式：

【化14】

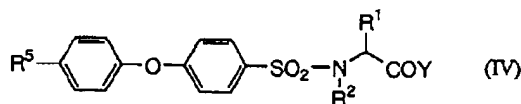
【化16】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 、および Y は前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有するMMP-8阻害剤。

III)一般式(IV)：

【化17】



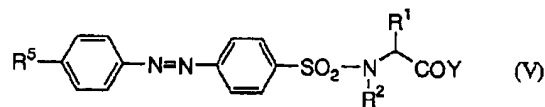
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 、および Y は前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有するMMP-8阻害剤。

IV)一般式(V)：

(5)

特開平11-246527

【化18】

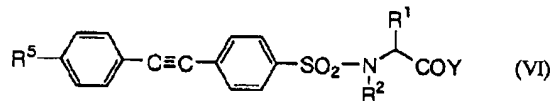


(式中、R¹、R²、R⁵、およびYは前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分と

して含有するMMP-8阻害剤。

【0007】V)一般式(VI)：

【化19】

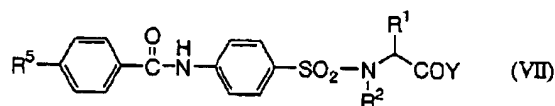


(式中、R¹、R²、R⁵、およびYは前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分と

して含有するMMP-8阻害剤。

VI)一般式(VII)：

【化20】

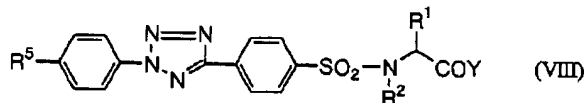


(式中、R¹、R²、R⁵、およびYは前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分と

して含有するMMP-8阻害剤。

VII)一般式(VIII)：

【化21】

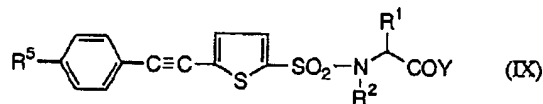


(式中、R¹、R²、R⁵、およびYは前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分と

して含有するMMP-8阻害剤。

【0008】VIII)一般式(IX)：

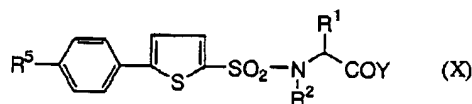
【化22】



(式中、R¹、R²、R⁵、およびYは前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有するMMP-8阻害剤。

IX)一般式(X)：

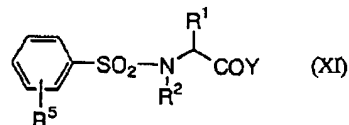
【化23】



(式中、R¹、R²、R⁵、およびYは前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有するMMP-8阻害剤。

X)一般式(XI)：

【化24】



(式中、R¹、R²、R⁵、およびYは前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有するMMP-8阻害剤。

XI) R¹が置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアラルキル、または置換されていてもよいヘテロアリーラルキルであるI)~X)のいずれかに記載のMMP-8阻害剤。

XII) R²が水素原子、メチル、またはベンジルであるI)~XI)のいずれかに記載のMMP-8阻害剤。

(6)

特開平11-246527

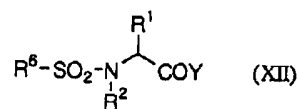
【0009】XIII) R¹に隣接する不斉炭素がR配置である請求項I)～XI)のいずれかに記載のMMP-8阻害剤。

XIV) 慢性関節リウマチの治療薬であるI)～XI)のいずれかに記載のMMP-8阻害剤。

XV) 変形性関節症の治療薬であるI)～XIII)のいずれかに記載のMMP-8阻害剤、に関する。

【0010】上記の化合物はすべてMMP-8阻害作用を有するが、一般式(XII)：

【化25】



において以下に表わされる化合物が特に好ましい。

【0011】

【化26】

化合物 No.	Y	R ¹	R ²	R ⁶
1	OH		H	
2	OH		H	
3	NHOH		H	
4	NHOH	CF ₃ CH ₂ -	H	
5	NHOH		H	
6	NHOH		H	
7	NHOH	HO ₂ HC-	H	
8	NHOH		H	
9	NHOH		H	
10	NHOH		H	
11	NHOH		CH ₃	
12	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
13	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
14	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
15	OH	HOCCCH ₂ CH ₂ -	H	
16	NHOH		H	
17	NHOH		H	
18	NHOH		H	

【0012】

【化27】

(7)

特開平11-246527

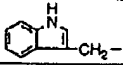
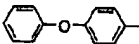
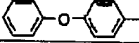
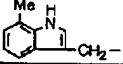
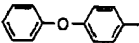
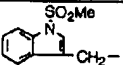
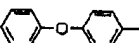
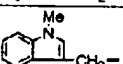
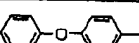
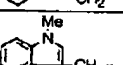
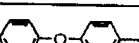
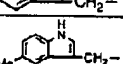
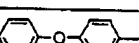
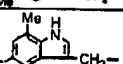
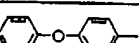
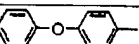
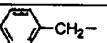
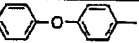
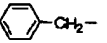
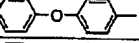
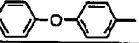
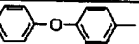
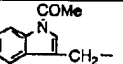
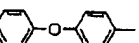
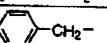
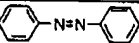
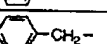
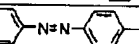
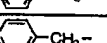
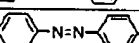
化合物 No.	Y	R ¹	R ²	R ⁶
19	NHOH		H	
20	NHOH		H	
21	NHOH		H	
22	NHOH		H	
23	NHOH		H	
24	OH		H	
25	NHOH		H	
26	NHOH		PhCH ₂ -	
27	OH		H	
28	OH		H	
29	OH		H	
30	OH		H	
31	OH		H	
32	OH		H	
33	OH		H	
34	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
35	NHOH		H	

【0013】

【化28】

(8)

特開平11-246527

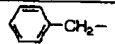
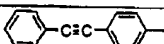
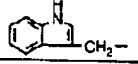
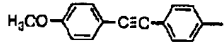
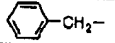
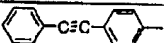
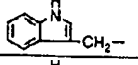
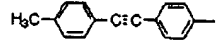
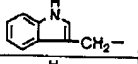
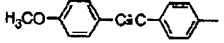
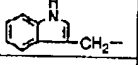
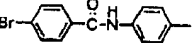
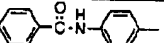
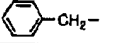
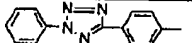
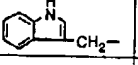
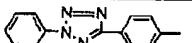
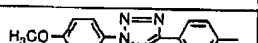
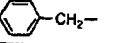
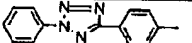
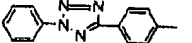
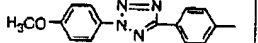
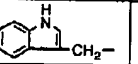
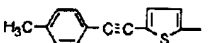
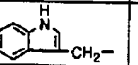
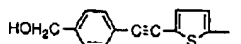
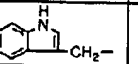
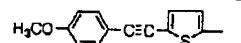
化合物 No.	Y	R ¹	R ²	R ⁶
36	NHOH		H	
37	NHOH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
38	OH		H	
39	OH		H	
40	OH		H	
41	NHOH		H	
42	NHOH		H	
43	NHOH		H	
44	OH	(CH ₃) ₂ CH-	PhCH ₂ -	
45	NHOH		CH ₃	
46	NHOH		PhCH ₂ -	
47	NHOH	(CH ₃) ₂ CH-	CH ₃	
48	NHOH	(CH ₃) ₂ CH-	PhCH ₂ -	
49	NHOH		H	
50	OH		H	
51	NHOH		H	
52	NHOH		H	

【0014】

【化29】

(9)

特開平11-246527

化合物 No.	Y	R ¹	R ²	R ⁶
53	OH		H	
54	OH		H	
55	NHOH		H	
56	NHOH		H	
57	NHOH		H	
58	OH		H	
59	NHOH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
60	OH		H	
61	OH		H	
62	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
63	NHOH		H	
64	NHOH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
65	NHOH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
66	OH		H	
67	OH		H	
68	OH		H	

【0015】

【化30】

(10)

特開平11-246527

化合物 No.	Y	R ¹	R ²	R ³
69	NHOH		H	
70	NHOH		H	
71	OH	(CH ₂) ₂ CH-	H	
72	OH	(CH ₂) ₂ CH-	H	
73	NHOH	(CH ₂) ₂ CH-	H	
74	NHOH	(CH ₂) ₂ CH-	H	
75	OH	(CH ₂) ₂ CH-	H	
76	OH	(CH ₂) ₂ CH-	H	
77	OH		H	
78	OH		H	
79	OH		H	
80	OH		H	
81	OH		H	
82	OH	(CH ₂) ₂ CH-	H	
83	OH		H	
84	OH		H	
85	NHOH		H	

【0016】

【化31】

(11)

特開平11-246527

化合物 No.	Y	R ¹	R ²	R ⁵
86	NHOH		H	
87	NHOH		H	
88	NHOH		H	
89	NHOH		H	
90	NHOH		H	
91	NHOH		H	
92	NHOH		H	
93	NHOH		H	
94	NHOH		PhCH ₂	
95	NHOH		PhCH ₂	
96	NHOH		H	
97	NHOH		H	
98	OH		H	
99	NHOH		PhCH ₂	
100	NHOH		H	
101	NHOH		H	
102	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
103	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	

【0017】特に好ましくは、(化合物No.) 18、28、29、30、41、57、65、68、72、78、79、83、および84で表わされる化合物が挙げられる。さらに好ましくは、(化合物No.) 78、79、および84で表わされる化合物が挙げられる。R¹は、イソプロピル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、シクロヘキシルメチル、カルボキシエチル、ベンジロキシメチル、ベンジル、フェニルエチル、4-フルオロベンジル、4-フェニルベンジル、1-ナフチルメチル、4-ピリジルメチル、(チアゾール-4-イル)メチル、(ベンゾチアゾール-3-イル)メチル、(インドール-3-イル)メチル、(1-メチルインドール-3-イル)メチル、(1-メチルスルホニルインドール-3-イル)メチル、(1-アセチルインドール-3-イル)メチル、(5-メチルインドール-3-イル)メチル、(5-フルオロインドール-3-イル)メチル、(7-メチルインドール-3-イル)メチルが好ましい。また、一般式(XI)において

は、R⁵が4位に置換した化合物が好ましい。

【0018】本明細書中、「低級アルキル」とは、直鎖状または分枝状のC₁~C₈アルキルを意味する。例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル等が挙げられる。R²における「低級アルキル」は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルが好ましい。R³における「低級アルキル」は、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチルが好ましい。R⁵における「低級アルキル」は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチルが好ましい。本明細書中、「アリール」とは、単環状もしくは縮合環状芳香族炭化水素を意味する。例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アントリル等が挙げられる。本明細書中、「アラルキル」とは、前記「低級アルキル」に前記「アリール」が置換したもので、これらは

(12)

特開平11-246527

置換可能な全ての位置で結合しうる。例えば、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル（例えば、3-フェニルプロピル）、ナフチルメチル（例えば、1-ナフチルメチル）、アントリルメチル（例えば、9-アントリルメチル）等が挙げられる。中でもベンジル、フェニルエチルが好ましい。本明細書中、「ヘテロアリール」とは、任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を環内に1個以上含む5～6員の芳香環を意味し、これらは置換可能な全ての位置で結合しうる。例えば、ピロリル（例えば、1-ピロリル）、インドリル（例えば、3-インドリル）、カルバゾリル（例えば、3-カルバゾリル）、イミダゾリル（例えば、4-イミダゾリル）、ピラゾリル（例えば、1-ピラゾリル）、ベンゾイミダゾリル（例えば、2-ベンゾイミダゾリル）、インダゾリル（例えば、3-インダゾリル）、インドリジニル（例えば、6-インドリジニル）、ピリジル（例えば、4-ピリジル）、キノリル（例えば、5-キノリル）、イソキノリル（例えば、3-イソキノリル）、アクリジル（例えば、1-アクリジル）、フェナントリジニル（例えば、2-フェナントリジニル）、ピリダジニル（例えば、3-ピリダジニル）、ピリミジニル（例えば、4-ピリミジニル）、ピラジニル（例えば、2-ピラジニル）、シンノリニル（例えば、3-シンノリニル）、フタラジニル（例えば、2-フタラジニル）、キナゾリニル（例えば、2-キナゾリニル）、イソキサゾリル（例えば、3-イソキサゾリル）、ベンゾイソキサゾリル（例えば、3-ベンゾイソキサゾリル）、オキサゾリル（例えば、2-オキサゾリル）、ベンゾオキサゾリル（例えば、2-ベンゾオキサゾリル）、ベンゾオキサジアゾリル（例えば、4-ベンゾオキサジアゾリル）、イソチアゾリル（例えば、3-イソチアゾリル）、ベンゾイソチアゾリル（例えば、2-ベンゾイソチアゾリル）、チアゾリル（例えば、4-チアゾリル）、ベンゾチアゾリル（例えば、2-ベンゾチアゾリル）、フリル（例えば、3-フリル）、ベンゾフリル（例えば、3-ベンゾフリル）、チエニル（例えば、2-チエニル）、ベンゾチエニル（例えば、2-ベンゾチエニル）、テトラゾリル等が挙げられる。

【0019】本明細書中、「ヘテロアリールアルキル」とは、前記「低級アルキル」の任意の位置に前記「ヘテロアリール」が置換したもので、これらは置換可能な全ての位置で結合しうる。例えば、チアゾリルメチル（例えば、4-チアゾリルメチル）、チアゾリルエチル（例えば、5-チアゾリル-2-エチル）、ベンゾチアゾリルメチル（例えば、（ベンゾチアゾール-2-イル）メチル）、インドリルメチル（例えば、（インドール-3-イル）メチル）、イミダゾリルメチル（例えば、4-イミダゾリルメチル）、ベンゾチアゾリルメチル（例えば、2-ベンゾチアゾリルメチル）、ベンゾピラゾリル

メチル（例えば、1-ベンゾピラゾリルメチル）、ベンゾトリアゾリルメチル（例えば、4-ベンゾトリアゾリルメチル）、ベンゾキノリルメチル（例えば、2-ベンゾキノリルメチル）、ベンゾイミダゾリルメチル（例えば、2-ベンゾイミダゾリルメチル）、ピリジルメチル（例えば、4-ピリジルメチル）等が挙げられる。特に（インドール-3-イル）メチル、（ベンゾチアゾール-2-イル）メチル、4-チアゾリルメチル、4-ピリジルメチルが好ましい。本明細書中、「ハロゲン」とはフッ素、塩素、臭素、およびヨウ素を意味する。本明細書中、「低級アルキルオキシ」とは、アルキル部分が前記「低級アルキル」であるアルキルオキシを意味する。例えば、メチルオキシ、エチルオキシ、n-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、n-ブチルオキシ、イソブチルオキシ、sec-ブチルオキシ、tert-ブチルオキシ等が挙げられる。好ましくは、メチルオキシ、エチルオキシ、n-プロピルオキシ、イソプロピルオキシが挙げられる。本明細書中、「低級アルキルチオ」とは、アルキル部分が前記「低級アルキル」であるアルキルチオを意味する。例えば、メチルチオ、エチルチオ等が挙げられる。本明細書中、「低級アルキルカルボニルオキシ」とは、アルキル部分が前記「低級アルキル」である低級アルキルカルボニルオキシを意味する。例えば、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、n-プロピルカルボニルオキシ等が挙げられる。本明細書中、「ハロフェニル」とは、前記「ハロゲン」で置換されたフェニルを意味する。例えば、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル等が挙げられる。

【0020】本明細書中、「置換されていてもよいアミノ」とは、前記「低級アルキル」、「アラルキル」、「ヘテロアリールアルキル」、もしくはアシル（例えば、アセチル）で1または2以上置換されていてもよいアミノまたは非置換アミノを意味する。例えば、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルメチルアミノ、ベンジルアミノ、アセチルアミノ等が挙げられる。特にアミノ、ジメチルアミノ、アセチルアミノが好ましい。本明細書中、R¹における「置換されていてもよいアルキル」における置換基としてはヒドロキシ、アルキルオキシ（例えば、メチルオキシ、エチルオキシ）、メルカプト、アルキルチオ（例えば、メチルチオ）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル）、ハロゲン（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル（例えば、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル）、ニトロ、シアノ、低級ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、置換されていてもよいアミノ（例えば、メチルアミノ、ジメチルアミノ、カルバモイルアミノ）、グアニジノ、ベンジルオキシ等が挙げられる。これらは、全ての可能な

(13)

特開平11-246527

位置で1個以上置換しうる。「置換されていてもよいアルキル」としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、シクロヘキシルメチル、カルボキシエチル、ベンジルオキシメチルが好ましい。本明細書中、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、および「置換されていてもよいヘテロアリールアルキル」における芳香環上の置換基とは、例えば、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ（例えば、メチルオキシ、エチルオキシ）、メルカプト、低級アルキルチオ（例えば、メチルチオ）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル）、ハロゲン（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル（例えば、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル）、ニトロ、シアノ、低級ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、アリールオキシ（例えば、フェニルオキシ）、置換されていてもよいアミノ（例えば、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ベンジリデンアミノ）、グアニジノ、低級アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、*neo*-ペンチル、*tert*-ペンチル）、低級アルケニル（例えば、ビニル、プロペニル）、アルキニル（例えば、エチニル、フェニルエチニル）、低級アルカノイル（例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル）、アシルオキシ（例えば、アセチルオキシ）、アシルアミノ、低級アルキルスルホニル（例えば、メチルスルホニル）、フェニル、ベンジル、アゾ基（例えば、フェニルアゾ）、置換されていてもよいヘテロアリール（例えば、3-ピリジル）、置換されていてもよいウレイド（例えば、ウレイド、フェニルウレイド）等が挙げられる。これらは、全ての可能な位置で1個以上置換しうる。「置換されていてもよいアルキル」としては、ベ

ンジル、フェニルエチル、4-フルオロベンジル、4-フェニルベンジル、1-ナフチルメチルが挙げられる。

「置換されていてもよいヘテロアリールアルキル」としては、4-ピリジルメチル、(チアゾール-4-イル)メチル、(ベンゾチアゾール-3-イル)メチル、(インドール-3-イル)メチル、(1-メチルインドール-3-イル)メチル、(1-メチルスルホニルインドール-3-イル)メチル、(1-アセチルインドール-3-イル)メチル、(5-メチルインドール-3-イル)メチル、(5-フルオロインドール-3-イル)メチル、(7-メチルインドール-3-イル)メチルが挙げられる。

【0021】

【発明の実施の形態】本発明MMP-8阻害剤である化合物(I)は、一般式(XIII)で示される α -アミノ酸を出発原料にして、以下に示す5種類の合成法により製造することができる。一般的にはA法を用いれば該化合物を合成することができる。また構造上の特徴によって、B法~E法を用いても合成することができる。これらの合成法はWO97/27174に記載されている。

A法：化合物(I)全般についての合成法。

B法：一般式(I)においてR³が(−(テトラゾール)−(フェニル)−)である化合物についての合成法。

C法：一般式(I)においてR³が(−C(三重結合)C−(フェニル、チオフエン)−)である化合物についての合成法。

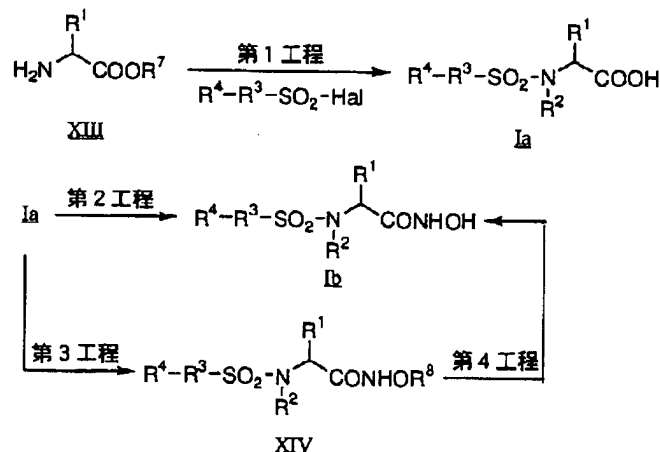
D法：一般式(I)においてR³が(−C(=O)−NH−(フェニル)−)である化合物についての合成法。

E法：一般式(I)においてR³が(−(フェニル)−)である化合物についての合成法。

以下にこれらの方法について詳しく説明する。

【0022】(A法)

【化32】



(式中、R¹、R²、R³、およびR⁴は前記と同意義、R

⁷は水素またはカルボキシ保護基、R⁸はヒドロキシ保護

(14)

特開平11-246527

基、Ha1はハロゲンを示す)

【0023】化合物(XIII)から化合物(Ia)への反応は、化合物(XIII)のアミノ基をスルホニル化する反応(第1工程)である。要すれば反応後、N-アルキル化等やカルボキシ保護基の除去等を行う。化合物(Ia)から化合物(Ib)への反応はカルボキシをヒドロキサム酸化する反応(第2工程)である。また、化合物(Ia)から化合物(Ib)へは、化合物(Ia)にヒドロキシ保護基を有するヒドロキシルアミンまたはその酸付加塩を作用させて化合物(XIV)を得た後(第3工程)、脱保護反応(第4工程)に付してもよい。スルホニル化およびヒドロキサム酸化反応は常法に従って行なえばよい。例えば、式(XIII)で示されるアミノ酸に、塩基の存在下、スルホニル化試薬、例えば、 $R^4-R^3-SO_2Ha1$ (R^3 および R^4 は前記と同意義; $Ha1$ =ハロゲン)で表わされるスルホン酸ハロゲン化物等を反応させ、次いでヒドロキシルアミンを反応させる。各工程についてさらに詳しく述べれば以下の通りである。

【0024】(第1工程)原料化合物の式(XIII)で示されるアミノ酸またはその酸付加塩(例えば、塩酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩)の一部のものは市販品として入手できる。その他のものは実験化学講座22巻、第4版(日本化学会編)に記載のアミノ酸合成法、J. Med. Chem. 38, 1689-1700 (1995) Gary M. Ksander et. al.に記載の方法等に従って合成できる。また、スルホニル化試薬(例えば、スルホン酸ハロゲン化物)の一部のものは市販品として入手可能であり、その他のものは新実験化学講座14巻、1787頁、(1978)、Synthesis 852-854 (1986) Tatsuo Hamada et. al.に記載の方法等に従って合成できる。保護されたカルボキシル基としては、例えば、エステル(例えば、メチルエステル、tert-ブチルエステル、ベンジルエステル)化されたカルボキシが挙げられる。これらの保護基の脱離は、保護基に応じて酸(例えば、塩酸、トリフルオロ酢酸)または塩基(例えば、水酸化ナトリウム等)の存在下に加水分解するか、または接触還元(例えば、10%パラジウム-炭素触媒存在下)することによって実施されるが、化合物(Ib)を得るためには、エステルのまま第2工程のヒドロキサム酸化を行なってもよい。スルホニル化反応の溶媒としては、化合物(XIII)において R^7 が水素であるアミノ酸の場合には、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、水またはそれら混合溶媒が好ましいが、 R^7 が保護基であるエステル体の場合には、この他に上記溶媒と水不溶性溶媒(例えば、ベンゼン、ジクロロメタン)との混合溶媒が挙げられる。スルホニル化反応に用いられる塩基は、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン等の有機塩基、または水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム等の無機塩基等を用いることができる。反応温度は通常、氷冷~室

温である。尚、化合物(Ia)における R^1 、 R^2 、 R^3 、または R^4 がスルホニル化に障害となる置換基(例えば、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、グアニジノ)を有する基である場合には、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons)等に記載の方法で予め保護し、望ましい段階でその保護基を除去すればよい。また、 R^2 が水素でない場合は、さらにジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の溶媒中、氷冷下~80℃、好ましくは氷冷下~室温でハロゲン化アルキル(例えば、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル等)やハロゲン化アラルキル(例えば、ベンジルクロリド、ベンジルブロミド等)等を加え、3~30時間、好ましくは10~20時間攪拌することにより目的のN- R^2 体を得ることができる。

【0025】(第2工程)ヒドロキサム酸(Ib)は、ヒドロキシルアミンを化合物(Ia)またはその反応性誘導体に作用させることによって製造される。ヒドロキシルアミンは通常、その酸付加塩(例えば、塩酸塩、リン酸塩、硫酸塩;市販品として入手可能)を塩基の存在下で反応に使用する。塩基としては、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン等の有機塩基、または水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム等の無機塩基を用いることができる。化合物(Ia)をそのままヒドロキサム酸化の原料として使用するときには、ペプチド縮合試薬(例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、N,N'-カルボニルジイミダゾールまたはそれらのいずれかと1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシコハク酸イミド等との混合物)等の存在下に反応を行う。溶媒としては、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、水またはそれら混合溶媒が用いられ、反応温度は、-20℃~40℃、好ましくは氷冷~室温で、反応時間は1時間~16時間である。化合物(Ia)の反応性誘導体としては、酸無水物(特に、混合酸無水物)、酸ハロゲン化物、酸アジドまたはエステルを使用する。これらの反応性誘導体は通常の方法で製造されるが、酸無水物は、例えば、化合物(Ia)に塩基(例えば、トリエチルアミン)の存在下に酸ハロゲン化物(例えば、クロロ炭酸エチル)を作用させ、酸ハロゲン化物は、例えば、化合物(Ia)にハロゲン化試薬(例えば、オキサリルクロリド、チオニルクロリド)を作用させて製造できる。また、エステルは非活性エステルもしくは活性エステルから選択することができるが、非活性エステルは第1工程で化合物(XIII)において R^7 がカルボキシ保護基(例えば、メチル、tert-ブチル、ベンジル)であるものを、スルホニル化した生成物を脱保護せずそのまま使用すればよく、活性エステルは化合物(Ia)にカルボジイミド(例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1

(15)

特開平11-246527

ーエチルー3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾールまたはN-ヒドロキシコハク酸イミド等の活性エステル残基に対応するヒドロキシ体とを作用させて製造できる。化合物(1a)の反応性誘導体のヒドロキサム酸化の反応条件は、化合物(1a)をそのまま用いるときのヒドロキサム酸化と同一でよい。なお、第1工程および第2工程の反応は単一反応槽(いわゆるワンポット)で行なってもよい。

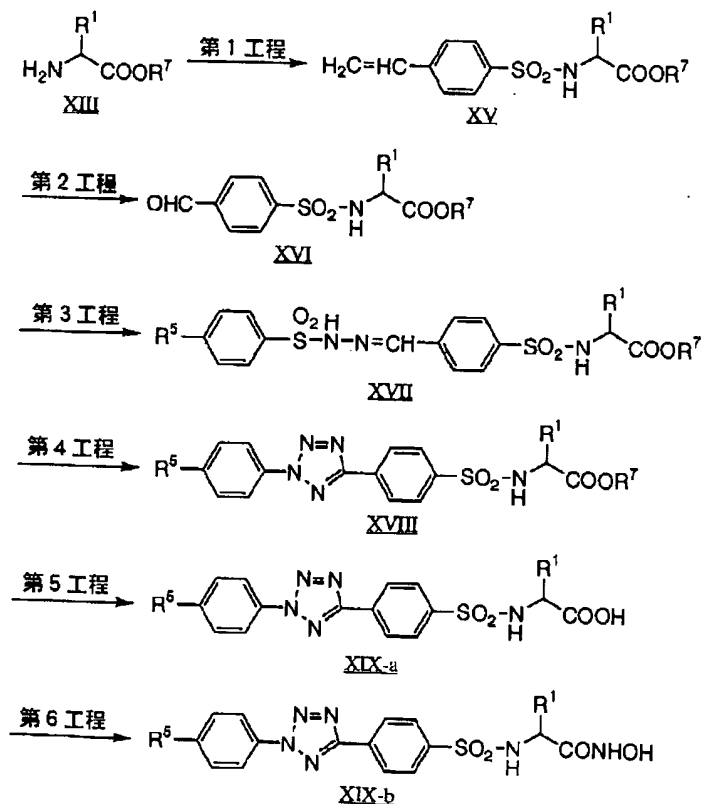
【0026】(第3工程)本工程で使用される保護されたヒドロキシルアミンとしては、例えば、O-ベンジルヒドロキシルアミン、O-(p-メトキシベンジル)ヒ

ドロキシルアミン、O-(tert-ブチル)ヒドロキシルアミン等が挙げられる。反応条件は第2工程における反応条件と同じでよい。

(第4工程)本工程では水素雰囲気下での接触還元、あるいは濃塩酸またはトリフルオロ酢酸との処理によって保護基を除去し、目的の式(1b)で示される化合物に導く。このように製造された本発明化合物(1a)および(1b)は公知の分離、精製手段(例えば、クロマトグラフィー、結晶化法等)により単離精製することができる。

【0027】(B法)

【化33】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 および R^7 は前記と同意義)

【0028】化合物(XIII)から化合物(XV)への反応は、化合物(XIII)のアミノ基をスルホニル化する反応(第1工程)であり、A法第1工程と同様に行うことができる。化合物(XV)から化合物(XVI)への反応は、エチニル置換基をアルデヒドへと変換する反応(第2工程)である。化合物(XVI)から化合物(XVIII)への反応は、テトラゾール環を構築させる反応(第3、第4工程)である。化合物(XVIII)から化合物(XIX-a)への反応は、化合物(XVIII)のN-アルキル化等やカルボキシ保護基の除去を行う反応(第5工程)であり、A法第1工程と同様に行うことができる。化合物(XIX-a)から化合物(XIX-b)への反応はカルボン酸誘導体をヒドロキサム酸誘導体に変換する反応(第6工程)であ

り、A法第2～第4工程と同様に行うことができる。各工程についてさらに詳しく述べれば以下の通りである。

【0029】(第1工程)A法第1工程と同様に行うことができる。

(第2工程)化合物(XV)をジクロロメタン、酢酸エチル、メタノール等の溶媒中、オゾンを追加することによりオゾニドを形成させ、引き続き同じ系中に亜鉛-酢酸、トリエチルホスフェート、あるいはジメチルスルフィド等を加えることにより還元的処理を行い、目的のアルデヒド誘導体(化合物(XVI))へと変換することができる(還元的処理は接触水素添加でもよい)。反応温度は、 -100°C ～室温、好ましくは -78°C ～氷冷下、反応時間は、0.5～10時間、好ましくは1～3時間である。

(16)

特開平11-246527

(第3工程) 化合物(XVI)を、テトラヒドロフラン、エーテル等の溶媒とメタノール、エタノール等の溶媒の混合溶媒中、ベンゼンスルホニルヒドラジドを反応させることにより目的とする化合物(XVII)へと変換することができる。反応温度は、氷冷下～80℃、好ましくは室温～50℃、反応時間は、3～30時間、好ましくは10～20時間である。

(第4工程) アニリン等のアミノ基を有する、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール誘導体をアルコール(例えば、エタノール等)ー水の混合溶媒に溶解し、系中の温度を-20℃～10℃、好ましくは0℃～5℃にて濃塩酸、および亜硝酸ナトリウム水溶液等のジアゾ化剤を加えて、ジアゾニウム塩に変換する。反応時間は5分～1時間、好ましく

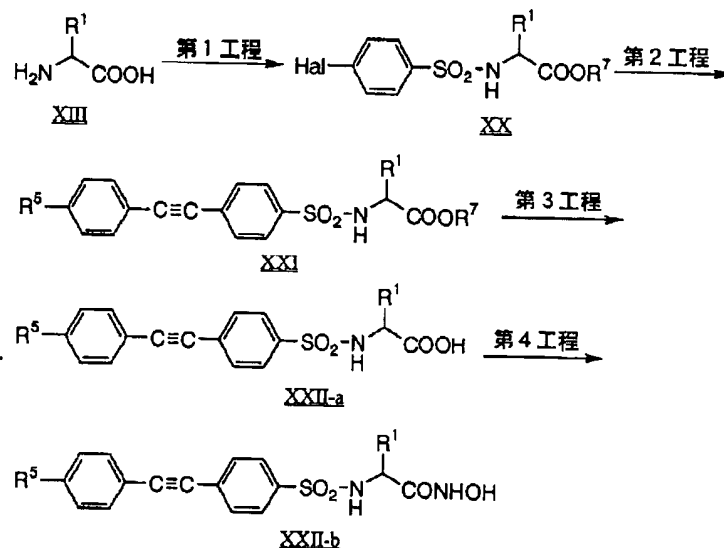
は10～30分である。この反応溶液を化合物(XVII)のピリジン溶液に加え、-30℃～50℃、好ましくは-15℃～室温で1～10時間、好ましくは2～5時間反応させることにより、目的の化合物(XV)へと変換させることができる。R¹およびR⁵が本反応の障害となる置換基である場合には、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons)等に記載の方法で予め保護し、望ましい段階でその保護基を除去すればよい。

(第5工程) A法第1工程と同様に行うことができる。

(第6工程) A法第2～第4工程と同様に行うことができる。

【0030】(C法)

【化34】



(式中、R¹、R²、R⁷およびHalは前記と同義義)

【0031】化合物(XIII)から化合物(XX)への反応は、化合物(XIII)のアミノ基をスルホニル化する反応(第1工程)であり、A法第1工程と同様に行うことができる。化合物(XX)から化合物(XXI)への反応は、フェニルのハロゲン置換基を足がかりにしてヘック(Heck)反応(K. Sonogashira, Y. Tohda, and N. Hagihara, Tetrahedron Lett., 4467(1975)等に記載)を用いて三重結合を導入する反応(第2工程)である。化合物(XXI)から化合物(XXII-a)への反応は、化合物(XXI)のN-アルキル化等やカルボキシ保護基の除去を行う反応(第3工程)であり、A法第1工程と同様に行うことができる。化合物(XXII-a)から化合物(XXII-b)への反応はカルボン酸誘導体をヒドロキサム酸誘導体に変換する反応(第4工程)であり、A法第2～第4工程と同様に行うことができる。各工程についてさらに詳しく述べれば以下の通りである。

(第1工程) A法第1工程と同様に行うことができる。

(第2工程) 化合物(XX)をジメチルホルムアミド、ト

ルエン、キシレン、ベンゼン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、パラジウム触媒(例えば、Pd(Ph₃P)₂Cl₂等)、1価の銅試薬(例えば、CuI等)、有機塩基(例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等)の存在下、エチニルベンゼン等のエチニル基を有する(R⁵-フェニル-C(三重結合)-)誘導体を反応させることにより(Heck反応)、目的とする化合物(XXI)へと変換することができる。反応温度は、室温～100℃、好ましくは室温～80℃、反応時間は、3～30時間、好ましくは10～20時間である。R¹およびR⁵が本反応の障害となる置換基である場合には、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons)等に記載の方法で予め保護し、望ましい段階でその保護基を除去すればよい。

(第3工程) A法第1工程と同様に行うことができる。

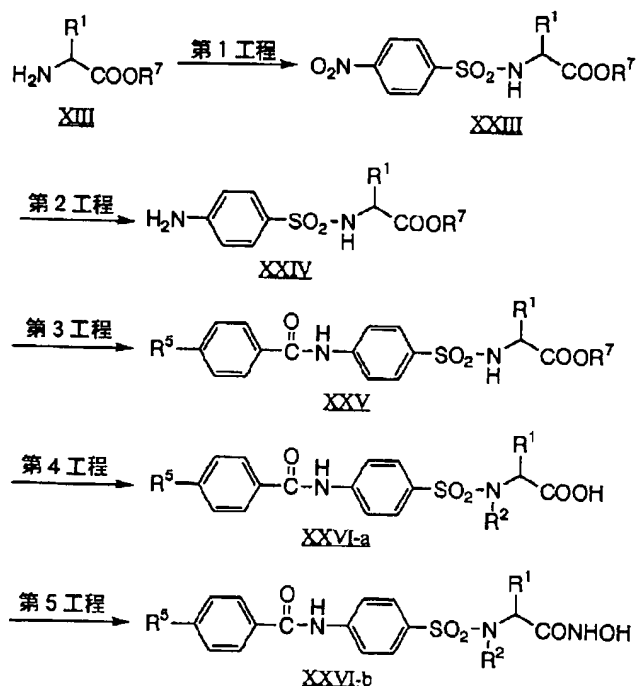
(第4工程) A法第2～第4工程と同様に行うことができる。

【0032】(D法)

【化35】

(17)

特開平11-246527



(式中、 R^1 、 R^2 および R^7 は前記と同意義)

【0033】化合物(XIII)から化合物(XXIII)への反応は、化合物(X)のアミノ基をスルホン化する反応(第1工程)であり、A法第1工程と同様に行うことができる。化合物(XXIII)から化合物(XXIV)への反応は、フェニルのニトロ置換基をアミノ基へと還元する反応(第2工程)である。接触還元法、塩酸-鉄、塩酸-スズの反応条件等で行うことができる。化合物(XXIV)から化合物(XXV)への反応は、フェニルのアミノ基を足がかりにしてアミド結合を形成させる反応(第3工程)である。通常用いられるアミド結合形成反応によって行うことができる。化合物(XXV)から化合物(XXVI-a)への反応は、化合物(XXV)のN-アルキル化等やカルボキシ保護基の除去を行う反応(第4工程)であり、A法第1工程と同様に行うことができる。化合物(XXVI-a)から化合物(XXVI-b)への反応はカルボン酸誘導体をヒドロキサム酸誘導体に変換する反応(第5工程)であり、A法第2～第4工程と同様に行うことができる。各工程についてさらに詳しく述べれば以下の通りである。

(第1工程) A法第1工程と同様に行うことができる。

(第2工程) 化合物(XXIII)を、メタノール、エタノール、酢酸エチル、酢酸等の溶媒中、触媒(Pd-C、 PtO_2 、

Raney Ni等)の存在下、水素雰囲気下、常圧または加圧条件下で反応させることにより、目的とする化合物(XXIV)を得ることができる。反応温度は、氷冷下～80℃、好ましくは室温～50℃、反応時間は、1～10時間、好ましくは2～5時間である。

(第3工程) 化合物(XXIV)を、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、キシレン、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン等の溶媒中、塩基(例えば、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、炭酸カリウム等)の存在下、ベンゾイルクロリド等の酸ハライド官能基(他に活性エステル等)を有する置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール誘導体を反応させることにより、目的とする化合物(XXV)へと変換することができる。反応温度は、氷冷下～100℃、好ましくは室温～60℃、反応時間は、3～30時間、好ましくは10～25時間である。

(第4工程) A法第1工程と同様に行うことができる。

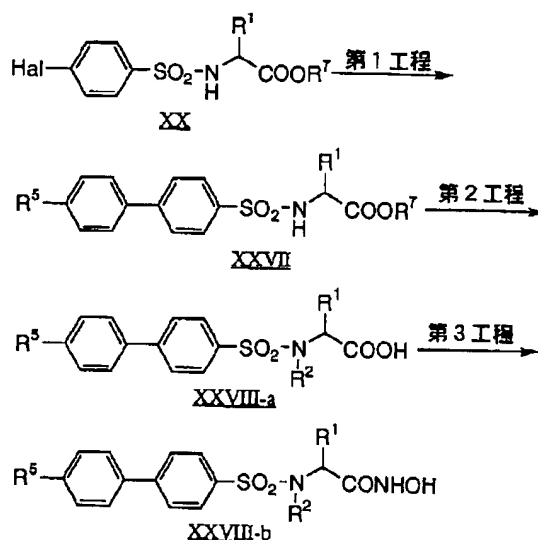
(第5工程) A法第2～第4工程と同様に行うことができる。

【0034】(E法)

【化36】

(18)

特開平11-246527



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^7 、およびHalは前記と同意義。)

【0035】化合物(XX)から化合物(XXVII)への反応は、フェニルのハロゲン置換基を足がかりにして鈴木反応(M. J. Sharp and V. Snieckus, Tetrahedron Lett. 26, 5997 (1985)等に記載)を用いて(R^5 -フェニル)を導入する反応(第1工程)である。化合物(XXVI I)から化合物(XXVIII-a)への反応は、化合物(XXVI I)のN-アルキル化等やカルボキシ保護基の除去を行う反応(第2工程)であり、A法第1工程と同様に行うことができる。化合物(XXVIII-a)から化合物(XXVIII-b)への反応はカルボン酸誘導体をヒドロキサム酸誘導体に変換する反応(第3工程)であり、A法第2～第4工程と同様に行うことができる。各工程についてさらに詳しく述べれば以下の通りである。

(第1工程)化合物(XX)をジメチルホルムアミド、トルエン、キシレン、ベンゼン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、パラジウム触媒(例えば、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ 等)、塩基(例えば、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、トリエチルアミン、ナトリウムメトキシド等)の存在下、フェニルボロン酸等の $\text{B}(\text{OH})_2$ (他に $\text{B}(\text{Et})_2$ 等)基を有する(R^5 -フェニル)誘導体と反応させることにより(鈴木反応)、目的とする化合物(XXVII)へと変換することができる。反応温度は、室温～100℃、好ましくは室温～80℃、反応時間は、5～50時間、好ましくは15～30時間である。 R^1 および R^5 が本反応の障害となる置換基である場合には、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons)等に記載の方法で予め保護し、望ましい段階でその保護基を除去すればよい。

(第2工程) A法第1工程と同様に行うことができる。

(第3工程) A法第2～第4工程と同様に行うことができる。

【0036】「本発明化合物」という場合には、製薬上許容される塩、またはその水和物も包含される。例えば、アルカリ金属(リチウム、ナトリウム、カリウム等)、アルカリ土類金属(マグネシウム、カルシウム等)、アンモニウム、有機塩基およびアミノ酸との塩、または無機酸(塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸等)、および有機酸(酢酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等)との塩が挙げられる。これらの塩は、通常行われる方法によって形成させることができる。水和物を形成する時は、任意の数の水分子と配位していてもよい。また、本発明化合物は特定の異性体に限定するものではなく、全ての可能な異性体やラセミ体を含むものである。本発明化合物は後述する実験例の記載の通り、優れたMMP-8阻害活性を示し、マトリックス分解を阻害する。具体的には、変形性関節症、関節リウマチ、角膜潰瘍、歯周炎、ウイルス感染症(例えば、HIV感染症)の進行、閉塞性動脈硬化症、動脈硬化性動脈瘤、粥状動脈硬化症、再狭窄、敗血症、敗血症ショック、冠状血栓症、異常血管新生、強膜炎、多発性硬化症、開放角緑内障、網膜症、増殖性網膜症、血管新生緑内障、翼状皮膚、角膜炎、水泡性表皮剥離、乾癬、糖尿病、腎炎、神経性疾患、炎症、骨粗鬆症、骨吸収、歯肉炎、腫瘍増殖、腫瘍血管新生、眼腫瘍、血管線維腫、血管腫、熱病、出血、凝固、悪液質、食欲不振、急性感染症、ショック、自己免疫症、マラリア、クローン病、髄膜炎、および胃腸潰瘍の治療剤として使用することができる。本発明化合物を、上記の疾患の治療を目的としてヒトに投与する場合は、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、液剤等として経口的に、または注射剤、坐剤、経皮吸収剤、吸入剤等として非経口的に投与することができる。また、本化合物の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、滑沢剤等の医薬用添加剤を必要に応じて

(19)

特開平11-246527

混合し、医薬製剤とすることができる。注射剤の場合には、適当な担体と共に滅菌処理を行って製剤とする。投与量は疾患の状態、投与ルート、患者の年齢、または体重によっても異なるが、成人に経口で投与する場合、通常0.1~100mg/kg/日であり、好ましくは1~20mg/kg/日である。以下に実施例および試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。実施例中、以下の略号を

使用する。

Me:メチル

^tBu:tert-ブチル

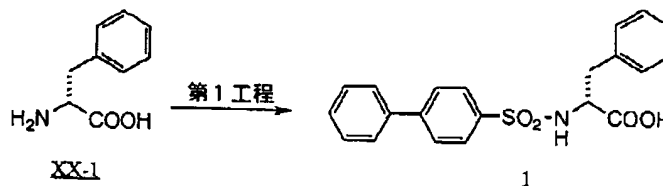
DMSO:ジメチルスルホキシド

p-TsOH:p-トルエンスルホン酸

【0037】

【実施例】参考例1

【化37】



【0038】第1工程

(R)-(+)-フェニルアラニン(化合物 XX-1) 1.65g(10mmol)のジメチルホルムアミド50ml、水35ml懸濁液に、氷冷、攪拌下にトリエチルアミン2.78ml(20mmol)を加えた。次いで4-ビフェニルスルホニルクロリド2.52g(10mmol)のジメチルホルムアミド10ml溶液を5分間で加えた。同温度にて2時間攪拌後、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールハイドレート1.35g(10mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩2.1g(11mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩3.47g(50mmol)、トリエチルアミン7ml(50mmol)を加えた。室温で16時間攪拌後、反応液を水に注ぎ込み酢酸エチルにて抽出した。2N-塩酸、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水にて順次洗浄した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム/メタノール=40/1から20/1にて溶出する部分を集めると泡状の残渣(化合物 (1))

1.70gを得た。収率43%。

融点169-170℃。

元素分析値(%) C₂₁H₂₀N₂O₄S

計算値:C;63.62, H;5.08, N;7.07, S;8.09

実験値:C;63.61, H;5.12, N;6.98, S;8.06

IR_νmax(cm⁻¹)(Nujol):3365, 3295, 3266, 1674, 1320, 1159

NMR(δppm)_{d₆}-DMSO:2.61 (dd, J=8.6, 13.4Hz, 1H), 2.80 (dd, J=6.0, 13.6Hz, 1H), 3.80 (m, 1H)

[α]_D: +18.5±1.2(c=0.503%, 25℃, DMSO)

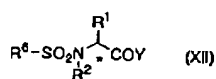
実施例1と同様の反応、上記A法~E法、およびWO97/27174に記載の方法に従って化合物(2)~化合物(50)を合成した。物理データを以下の表1~12に示した。

【0039】

【表1】

(20)

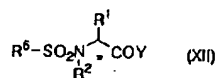
特開平11-246527



実施例 No.	R ¹	R ²	R ⁶	Y	*	¹ H-NMR(δ ppm) d ₆ -DMSO
2		H		OH	R	2.38(dd, J=8.0, 14.0 Hz, 1H), 3.08(dd, J=6.0, 14.0 Hz, 1H), 3.91(m, 1H), 8.23(m, 1H), 10.79(s, 1H), 12.70(br, 1H)
3		H		NHOH	R	2.72(dd, J=7.2, 13.8 Hz, 1H), 2.97(dd, J=7.0, 14.8 Hz, 1H), 3.81(m, 1H)
4	CF ₃ CH ₂ -	H		NHOH	R	2.2-2.7(m, 2H), 3.99(t, J=7.0 Hz, 1H)
5		H		NHOH	R	0.50-1.62(m, 13H), 3.66(t, J=7.4 Hz, 1H)
6		H		NHOH	R	2.67(dd, J=9.2, 13.1 Hz, 1H), 2.84(dd, J=6.3, 13.6 Hz, 1H), 3.82(m, 1H)
7	HO ₂ HC-	H		NHOH	R	3.29(dd, J=6.7, 10.7 Hz, 1H), 3.43(dd, J=8.4, 10.7 Hz, 1H), 3.62(m, 1H), 7.85(q, J=8.7 Hz, 2H), 7.88(q, J=8.7 Hz, 2H), 7.98(d, J=7.8 Hz, 1H), 10.61(s, 1H)
8		H		NHOH	RS	2.87(dd, J=5.6, 14.2 Hz, 1H), 2.98(dd, J=5.4, 14.2 Hz, 1H), 4.02(dd, J=2.2, 8.6 Hz, 1H), 7.24(d, J=2.0 Hz, 1H), 8.83(d, J=2.2 Hz, 1H)
9		H		NHOH	RS	2.62(dd, J=9.9, 13.5 Hz, 1H), 2.78(dd, J=5.8, 13.0 Hz, 1H), 3.77(t, J=6.2 Hz, 1H)
10		H		NHOH	RS	3.12(dd, J=10.3, 14.3 Hz, 1H), 3.89(dd, J=3.3, 13.5 Hz, 1H), 4.20(m, 2H), 5.90(brs, 1H)
11		CH ₃		NHOH	R	2.83(m, 1H), 3.03(s, 3H), 3.43(m, 1H), 4.76(m, 1H) (CDCl ₃)

【0040】

【表2】



実施例 No.	R ¹	R ²	R ⁵	Y	*	¹ H-NMR(δ ppm) d ₆ -DMSO
12	(CH ₃) ₂ CH-	H		OH	R	0.81(d, J=6.9 Hz, 3H), 0.84(d, J=6.6 Hz, 3H), 1.32(s, 9H)
13	(CH ₃) ₂ CH-	H		OH	R	0.82(d, J=6.6 Hz, 3H), 0.85(d, J=6.2 Hz, 3H), 1.94(m, 1H), 3.58(m, 1H)
14	(CH ₃) ₂ CH-	H		OH	R	0.82(d, J=6.2 Hz, 3H), 0.85(d, J=8.2 Hz, 3H), 1.96(m, 1H), 3.57(m, 1H)
15	HOOCCH ₂ CH ₂ -	H		OH	R	1.68(dd, J=7.9, 14.1 Hz, 1H), 1.87(dd, J=6.0, 14.1 Hz, 1H), 2.22(t, J=7.2 Hz, 2H), 3.80(m, 1H)
16		H		NHOH	R	2.61(dd, J=8.6, 13.4 Hz, 1H), 2.80(dd, J=6.0, 13.6 Hz, 1H), 3.80(m, 1H)
17		H		NHOH	RS	1.68(m, 2H), 2.37(m, 2H), 3.64(t, J=6.9 Hz, 1H)
18		H		NHOH	RS	2.68(dd, J=9.8, 13.7 Hz, 1H), 2.79(dd, J=5.6, 12.8 Hz, 1H), 3.85(t, J=7.0 Hz, 1H)
19		H		NHOH	R	4.88(d, J=9.4 Hz, 1H), 8.74(d, J=9.4 Hz, 1H), 8.98(s, 1H), 10.92(s, 1H)
20		H		NHOH	R	2.69(dd, J=7.6, 13.5 Hz, 1H), 2.93(dd, J=7.6, 13.5 Hz, 1H), 3.77(s, J=7.6 Hz, 1H) (CD ₃ OD)
21		H		NHOH	RS	2.71(dd, J=7.9, 14.2 Hz, 1H), 2.94(dd, J=6.9, 14.2 Hz, 1H), 3.57(s, 3H), 3.83(dd, J=7.0, 7.4 Hz, 1H)

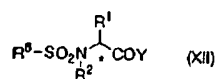
【0041】

【表3】

【0042】

(21)

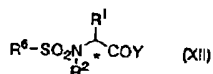
特開平11-246527



実施例 No.	R ¹	R ²	R ⁶	Y	*	¹ H-NMR(δ ppm) d ₆ -DMSO
22		H		NHOH	RS	2.25(s, 3H), 2.67(dd, J=7.5, 14.2 Hz, 1H), 2.95(dd, J=7.7, 14.2 Hz, 1H), 3.81(dd, J=6.2, 14.2 Hz, 1H)
23		H		NHOH	RS	2.72(dd, J=8.0, 14.0 Hz, 1H), 2.90(dd, J=6.2, 14.2 Hz, 1H), 3.82(m, 1H)
24		H		OH	RS	3.24-3.56(m, 2H), 4.34(m, 1H)
25		H		NHOH	RS	3.22-3.38(m, 2H), 4.17-4.24(m, 2H), 7.80(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.96(d, J=6.4 Hz, 2H)
26		Bn		NHOH	R	2.88(m, 1H), 3.42(m, 1H), 4.51(br.s, 1H), 4.66(d, J=15.6 Hz, 1H), 4.78(d, J=15.6 Hz, 1H)
27		H		OH	R	—
28		H		OH	R	2.89(dd, J=7.5, 14.4 Hz, 1H), 3.08(dd, J=6.0, 14.4 Hz, 1H), 3.81(s, 3H)
29		H		OH	R	2.36(s, 1H), 2.86(dd, J=8.0, 14.8 Hz, 1H), 3.11(dd, J=5.8, 14.8 Hz, 1H)

【0043】

【表4】



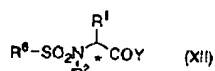
実施例 No.	R ¹	R ²	R ⁶	Y	*	¹ H-NMR(δ ppm) d ₆ -DMSO
30		H		OH	R	2.53(s, 3H), 2.86(dd, J=8.2, 14.0 Hz, 1H), 3.08(dd, J=6.0, 14.0 Hz, 1H)
31		H		OH	R	2.73(dd, J=9.8, 14.6 Hz, 1H), 2.97(dd, J=5.6, 14.6 Hz, 1H), 3.89(m, 1H)
32		H		OH	R	2.72(dd, J=8.7, 13.6 Hz, 1H), 2.94(dd, J=5.6, 13.6 Hz, 1H), 3.84(d, J=5.6, 8.7, 8.7 Hz, 1H), 8.23(d, J=8.7 Hz, 1H)
33		H		OH	R	2.88(dd, J=7.4, 15.2 Hz, 1H), 3.07(dd, J=6.2, 14.4 Hz, 1H), 3.83(m, 1H), 8.08(m, 1H), 10.80(s, 1H), 12.70(br, 1H)
34		H		OH	R	0.89(d, J=7.0 Hz, 3H), 0.98(d, J=6.8 Hz, 3H), 2.12(m, 2H), 3.80(dd, J=4.7, 9.7 Hz, 1H), 5.17(d, J=9.6 Hz, 1H)
35		H		NHOH	R	2.72(dd, J=8.7, 13.6 Hz, 1H), 2.94(dd, J=5.6, 13.6 Hz, 1H), 3.84(d, J=5.6, 8.7, 8.7 Hz, 1H), 8.23(d, J=8.7 Hz, 1H)
36		H		NHOH	R	2.71(dd, J=7.0, 14.4 Hz, 1H), 2.96(dd, J=7.0, 14.2 Hz, 1H), 3.78(t, J=7.6 Hz, 1H)
37		H		NHOH	R	0.76(d, J=6.6 Hz, 6H), 1.77(m, 1H), 3.26(m, 1H)
38		H		OH	RS	2.46(s, 3H), 2.89(dd, J=8.0, 14.0 Hz, 1H), 3.08(dd, J=6.8, 14.0 Hz, 1H)

【0044】

【表5】

(22)

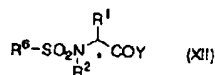
特開平11-246527



実施例 No.	R ¹	R ²	R ⁶	Y	*	¹ H-NMR(δ ppm) d ₆ -DMSO
39		H		OH	RS	2.90(dd, J=9.0, 14.5 Hz, 1H), 3.09(dd, J=5.2, 14.6 Hz, 1H), 3.28(s, 3H)
40		H		OH	RS	3.18(dd, J=6.5, 14.9 Hz, 1H), 3.28(dd, J=6.3, 14.9 Hz, 1H), 3.69(s, 3H)
41		H		NHOH	RS	2.71(dd, J=7.9, 14.2 Hz, 1H), 2.93(dd, J=6.5, 14.3 Hz, 1H), 3.65(s, 3H), 3.78(dd, J=7.1, 7.2 Hz, 1H)
42		H		NHOH	RS	2.34(s, 3H), 2.65(dd, J=7.8, 14.1 Hz, 1H), 2.93(dd, J=7.6, 14.4 Hz, 1H), 3.75(dd, J=6.8, 7.7 Hz, 1H)
43		H		NHOH	RS	2.71(dd, J=8.9, 14.4 Hz, 1H), 2.89(dd, J=6.6, 14.4 Hz, 1H), 3.75(dd, J=6.5, 6.8 Hz, 1H)
44	(CH ₃) ₂ CH-	Bn		OH	R	0.80(d, J=6.8 Hz, 1H), 0.91(d, J=6.2 Hz, 3H), 2.03(m, 1H), 4.19(d, J=10.6 Hz, 1H) (CDCl ₃)
45		CH ₃		NHOH	R	2.72(dd, J=8.4, 13.8 Hz, 1H), 2.89(s, 3H), 3.31(dd, J=7.2, 13.8 Hz, 1H) (CDCl ₃)
46		Bn		NHOH	R	2.69(dd, J=6.1, 13.6 Hz, 1H), 3.27(dd, J=9.1, 13.6 Hz, 1H), 4.61(ABq, J=15.5 Hz, 2H) (CDCl ₃)
47	(CH ₃) ₂ CH-	CH ₃		NHOH	R	0.71(d, J=6.6 Hz, 3H), 0.88(d, J=6.4 Hz, 3H), 2.88(s, 3H), 3.48(d, J=10.8 Hz, 1H)

【0045】

【表6】



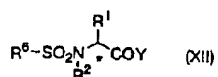
実施例 No.	R ¹	R ²	R ⁶	Y	*	¹ H-NMR(δ ppm) d ₆ -DMSO
48	(CH ₃) ₂ CH-	Bn		NHOH	R	0.55(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.82(d, J=6.6 Hz, 3H), 3.74(s, 3H)
49		H		NHOH	RS	2.54(s, 3H), 2.69-2.89(m, 2H), 3.87(m, 1H)
50		H		OH	R	2.62(dd, J=8.6, 13.5 Hz, 1H), 2.81(dd, J=6.5, 13.6 Hz, 1H), 3.09(s, 6H), 3.88(m, 1H), 6.86(d, J=9.0 Hz, 2H), 7.83(d, J=8.8 Hz, 2H)
51		H		NHOH	R	2.65(dd, J=8.9, 13.6 Hz, 1H), 2.82(dd, J=6.6, 13.6 Hz, 1H), 3.86(m, 1H), 7.75(d, J=7.8 Hz, 2H), 7.87(d, J=8.7 Hz, 2H)
52		H		NHOH	R	2.62(dd, J=8.6, 13.6 Hz, 1H), 2.81(dd, J=6.5, 13.6 Hz, 1H), 3.09(s, 6H), 3.83(m, 1H), 6.86(d, J=9.0 Hz, 2H), 7.83(d, J=8.8 Hz, 2H)
53		H		OH	R	2.73(dd, J=9.3, 13.6 Hz, 1H), 2.96(dd, J=5.4, 13.5 Hz, 1H), 3.92(dt, J=5.4, 9.3 Hz, 1H), 8.42(d, J=9.3 Hz, 1H)
54		H		OH	R	2.87(dd, J=7.8, 14.2 Hz, 1H), 3.08(dd, J=6.2, 14.2 Hz, 1H), 3.81(s, 3H)
55		H		NHOH	R	2.62(dd, J=8.4, 13.5 Hz, 1H), 2.80(dd, J=6.0, 13.5 Hz, 1H), 3.82(ddd, J=6.0, 8.4, 8.7 Hz, 1H), 8.38(d, J=8.7 Hz, 1H)
56		H		NHOH	R	2.36(s, 3H), 2.73(dd, J=8.1, 14.1 Hz, 1H), 2.96(dd, J=6.6, 14.1 Hz, 1H), 3.84(dd, J=8.1, 15.3 Hz, 1H)

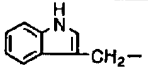
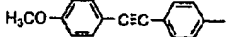
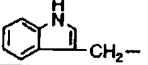
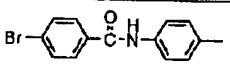
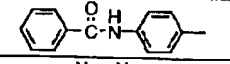
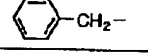
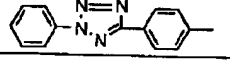
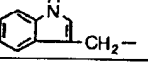
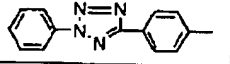
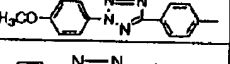
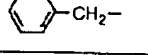
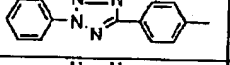
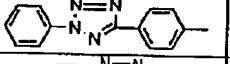
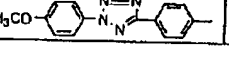
【0046】

【表7】

(23)

特開平11-246527



実施例 No.	R ¹	R ²	R ⁶	Y	*	¹ H-NMR(δ ppm) d ₆ -DMSO
57		H		NHOH	R	2.73(dd, J=8.1, 14.1 Hz, 1H), 2.95(dd, J=6.9, 14.1 Hz, 1H), 3.81(s, 3H)
58		H		OH	R	2.87(dd, J=7.8, 14.6 Hz, 1H), 3.07(dd, J=8.6, 14.8 Hz, 1H), 3.93(m, 1H)
59	(CH ₃) ₂ CH-	H		NHOH	R	0.76(d, J=6.9 Hz, 3H), 0.77(d, J=6.9 Hz, 3H), 1.78(m, 1H), 3.30(m, 1H)
60		H		OH	R	2.76(dd, J=9.3, 13.7 Hz, 1H), 2.89(dd, J=6.3, 13.7 Hz, 1H), 3.96(dd, J=5.3, 9.3 Hz, 1H), 8.53(d, J=9.3 Hz, 1H)
61		H		OH	R	3.03(dd, J=6.5, 15.1 Hz, 1H), 3.15(dd, J=4.7, 15.1 Hz, 1H), 3.64(t, J=5.1 Hz, 1H)
62	(CH ₃) ₂ CH-	H		OH	R	0.81(d, J=6.9 Hz, 3H), 0.86(d, J=6.9 Hz, 3H), 1.97(m, 1H), 3.59(m, 1H), 3.88(s, 3H)
63		H		NHOH	R	2.66(dd, J=9.3, 13.1 Hz, 1H), 2.82(dd, J=6.8, 13.1 Hz, 1H), 3.86(dt, J=5.8, 9.3 Hz, 1H), 7.72(q, J=8.1 Hz, 1H), 8.19(q, J=8.1 Hz, 2H), 8.49(d, J=9.3 Hz, 1H), 8.88(s, 1H), 10.69(s, 1H)
64	(CH ₃) ₂ CH-	H		NHOH	R	0.78(d, J=6.8 Hz, 6H), 1.80(m, 1H)
65	(CH ₃) ₂ CH-	H		NHOH	R	0.78(d, J=6.9 Hz, 6H), 1.79(m, 1H), 3.36(s, 3H)

【0047】

【表8】

(24)

特開平11-246527

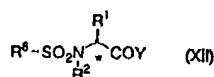
実施例 No.	R ¹	R ²	R [*]	Y	*	¹ H-NMR (δ ppm) d ₆ -DMSO
66		H		OH	R	2.64(s, 3H), 2.81(dd, J=8.2, 14.6 Hz, 1H), 3.12(dd, J=5.0, 14.6 Hz, 1H), 4.02(m, 1H)
67		H		OH	R	2.92(dd, J=8.6, 14.8 Hz, 1H), 3.13(dd, J=5.8, 14.4 Hz, 1H), 3.96(dd, J=5.6, 8.2 Hz, 1H)
68		H		OH	R	3.20(m, 2H), 3.68(m, 1H), 3.81(s, 3H)
69		H		NHOH	R	2.36(s, 3H), 2.80(m, 1H), 3.00(m, 1H), 3.92(bz.s, 1H)
70		H		NHOH	R	2.81(dd, J=8.4, 14.4 Hz, 1H), 3.00(dd, J=6.3, 14.4 Hz, 1H), 3.91(m, 1H)
71	(CH ₃) ₂ CH-	H		OH	R	0.79(d, J=6.9 Hz, 3H), 0.88(d, J=6.9 Hz, 3H), 2.07(s, 3H), 2.60(m, 1H)
72	(CH ₃) ₂ CH-	H		OH	R	1.11(d, J=6.8 Hz, 3H), 1.17(d, J=6.8 Hz, 1H), 2.81(s, 3H)
73	(CH ₃) ₂ CH-	H		NHOH	R	0.80(d, J=6.0 Hz, 6H), 1.82(m, 1H), 2.35(s, 3H)
74	(CH ₃) ₂ CH-	H		NHOH	R	0.79(d, J=6.6 Hz, 3H), 1.82(m, 1H), 3.32(s, 3H), 3.36(m, 1H)

【0048】

【表9】

(25)

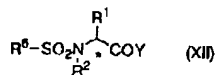
特開平11-246527



実施例 No.	R ¹	R ²	R ⁶	Y	*	¹ H-NMR(δ ppm) d ₆ -DMSO
75	(CH ₃) ₂ CH-	H		OH	R	0.82(d, J=6.6 Hz, 3H), 0.87(d, J=6.6 Hz, 3H), 2.00(m, 1H), 3.61(dd, J=5.9, 9.3 Hz, 1H)
76	(CH ₃) ₂ CH-	H		OH	R	0.82(d, J=7.0 Hz, 3H), 0.87(d, J=7.0 Hz, 3H), 1.98(m, 1H), 2.51(s, 3H)
77		H		OH	R	2.35(s, 3H), 2.75(dd, J=9.6, 13.2 Hz, 1H), 2.99(dd, J=5.6, 13.6 Hz, 1H)
78		H		OH	R	2.52(s, 3H), 2.75(dd, J=9.5, 13.7 Hz, 1H), 2.99(dd, J=5.3, 13.7 Hz, 1H)
79		H		OH	R	2.53(s, 3H), 2.92(dd, J=7.8, 14.4 Hz, 1H), 3.11(dd, J=6.2, 14.4 Hz, 1H)
80		H		OH	R	2.76(dd, J=9.6, 14.0 Hz, 1H), 3.02(dd, J=4.8, 14.0 Hz, 1H), 3.98(m, 1H)
81		H		OH	R	2.92(dd, J=8.4, 14.2 Hz, 1H), 3.12(dd, J=5.8, 14.2 Hz, 1H), 4.00(m, 1H)
82	(CH ₃) ₂ CH-	H		OH	R	0.83(d, J=6.6 Hz, 3H), 0.87(d, J=6.9 Hz, 3H), 3.61(dd, J=6.0, 9.3 Hz, 1H)
83		H		OH	R	2.91(dd, J=7.6, 14.6 Hz, 1H), 3.11(dd, J=6.4, 14.6 Hz, 1H), 3.81(s, 3H)

【0049】

【表10】



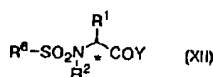
実施例 No.	R ¹	R ²	R ⁶	Y	*	¹ H-NMR(δ ppm) d ₆ -DMSO
84		H		OH	R	2.34(s, 3H), 2.91(dd, J=8.4, 14.2 Hz, 1H), 3.11(dd, J=6.4, 14.2 Hz, 1H)
85		H		NHOH	R	2.55(dd, J=6.6, 13.6 Hz, 1H), 2.79(dd, J=6.6, 13.6 Hz, 1H), 3.78(dt, J=6.4, 8.0 Hz, 1H)
86		H		NHOH	R	2.55(dd, J=8.0, 13.6 Hz, 1H), 2.77(dd, J=6.8, 13.6 Hz, 1H), 3.81(s, 3H)
87		H		NHOH	R	2.90-3.10(m, 2H), 4.10(m, 1H), 5.76(m, 1H)
88		H		NHOH	R	2.61(dd, J=9.4, 13.8 Hz, 1H), 2.78(dd, J=6.0, 13.8 Hz, 1H), 3.76(m, 1H), 7.43(d, J=8.2 Hz, 2H), 7.60(d, J=8.2 Hz, 2H)
89		H		NHOH	R	2.74-2.90(m, 2H), 3.88(m, 1H), 4.56(m, 1H)
90		H		NHOH	R	2.30(s, 3H), 2.71(dd, J=7.8, 13.6 Hz, 1H), 2.96(dd, J=7.4, 13.6 Hz, 1H), 3.82(dd, J=7.4, 8.8 Hz, 1H) (CD ₃ OD)
91		H		NHOH	R	2.69(dd, J=7.6, 13.6 Hz, 1H), 2.93(dd, J=7.6, 13.6 Hz, 1H), 3.77(t, J=7.6 Hz, 1H) (CD ₃ OD)
92		H		NHOH	R	0.90(t, J=6.8 Hz, 3H), 1.22-1.40(m, 4H), 1.52-1.67(m, 2H), 2.62(t, J=7.7 Hz, 2H), 2.86(dd, J=8.4, 13.7 Hz, 1H), 3.02(dd, J=5.7, 13.7 Hz, 1H) (CD ₃ Cl)

【0050】

【表11】

(26)

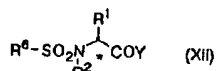
特開平11-246527



実施例 No.	R ¹	R ²	R ⁰	Y	*	¹ H-NMR(δ ppm) d ₆ -DMSO
93		H		NHOH	R	0.71(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.74(d, J=6.4 Hz, 3H), 1.73(m, 1H), 3.22(m, 1H), 3.82(s, 3H), 7.05(d, J=9.0 Hz, 2H), 7.69(d, J=9.0 Hz, 2H)
94		Bn		NHOH	R	2.63(dd, J=6.8, 13.6 Hz, 1H), 3.23(dd, J=9.0, 13.6 Hz, 1H), 4.54(d, J=15.6 Hz, 1H), 4.68(d, J=15.6 Hz, 1H)
95		Bn		NHOH	S	2.53(m, 1H), 3.01(m, 1H), 4.49-4.58(m, 2H)
96		H		NHOH	R	2.60(dd, J=9.0, 13.8 Hz, 1H), 2.79(dd, J=9.3, 13.8 Hz, 1H), 3.76(m, 1H)
97		H		NHOH	R	2.84-3.10(m, 2H), 4.02(m, 1H), 3.35(m, 1H)
98		H		OH	R	2.87(dd, J=8.0, 14.6 Hz, 1H), 3.08(dd, J=5.5, 14.6 Hz, 1H), 4.00(m, 1H)
99		Bn		NHOH	R	0.87(t, J=6.3 Hz, 3H), 2.50(t, J=7.4 Hz, 2H), 2.76(dd, J=9.6, 14.0 Hz, 1H), 2.87(dd, J=5.8, 14.0 Hz, 1H), 3.84(dd, J=5.8, 9.6 Hz, 1H)
100		H		NHOH	R	2.80(dd, J=4.6, 14.0 Hz, 1H), 3.40(dd, J=9.4, 14.0 Hz, 1H), 4.46(m, 1H)
101		H		NHOH	R	2.78(dd, J=8.5, 13.4 Hz, 1H), 2.89(d, J=6.4, 13.4 Hz, 1H), 6.55(d, J=16.5 Hz, 1H)

【0051】

【表12】



実施例 No.	R ¹	R ²	R ⁰	Y	*	¹ H-NMR(δ ppm) d ₆ -DMSO
102	(CH ₃) ₂ CH-	H		OH	R	0.80(d, J=6.6 Hz, 3H), 0.84(d, J=6.9 Hz, 3H), 1.97(m, 1H), 3.63(m, 1H)
103	(CH ₃) ₂ CH-	H		OH	R	0.78(d, J=6.9 Hz, 3H), 0.82(d, J=6.9 Hz, 3H), 1.91(m, 1H), 3.14(m, 1H)

【0052】実施例

実施例1 MMP-8の単離と精製

市販のHuman Bone Marrow cDNAを用いて、PCRによってCatalytic domain (99Phe~262Gly)を増幅した。これをHisタグ、エンテロキナーゼ切断部位を導入した大腸菌発現ベクターpTrc99Aにクローニングし、IPTG (Isopropyl-β-D-thiogalactopyranoside) によって誘導発現を行ない、不溶性画分に発現した。(Thau F. Ho, M. Walid Qoronfleh, Robert C. Wahl, Trica A. Pulvino, Karen J. Vavra, Joe Falvo, Tracey M. Banks, Patricia G. Brake and Richard B. Ciccarelli: Gene expression, purification and characterization of recombinant human neutrophil collagenase. Gene 146, (1994) 297-301, 本資料を若干改変し調製した)。不溶性画分からMMP-8の単離は、常法により変性剤 (6M尿素) に溶解した後、メタルキレートクロマトグラフィーにより単離した。次いで、透析により変性剤 (6M尿素) を除去すると同時に酵素のリフォールディングを行い、活性型MMP-8を得た。

実施例2 MMP-8の酵素阻害活性測定法

MMP-8の酵素活性測定法は、C. Graham Knight, Frances Willenbrock and Gillian Murphy: A novel coumarin-labelled peptide for sensitive continuous assays of the matrix metalloproteinases: FEBS LETT., 296, (1992), 263-266の方法に準じた。基質: MOCac-Pro-Leu-Gly-Leu-A₂Pr(DNP)-Ala-Arg-NH₂はPeptide Institute, Inc. Osaka, Japanを用いた。阻害剤のアッセイは1つの化合物(阻害剤)について次の4つのアッセイを行う。

- (A) 基質(合成基質)、酵素(MMP-8)、阻害剤
- (B) 基質(合成基質)、阻害剤
- (C) 基質(合成基質)、酵素(MMP-8)
- (D) 基質(合成基質)

それぞれについて蛍光強度を測定し、次式により阻害(%)を求めた。

$$\text{阻害(\%)} = \{1 - (A - B) / (C - D)\} \times 100$$

得られた阻害率を表13に示した。

【0053】

(27)

特開平11-246527

【表13】

化合物 No.	1000 nM 阻害 (%)	化合物 No.	1000 nM 阻害 (%)	化合物 No.	1000 nM 阻害 (%)
1	87.4	36	99.7	71	79.5
2	94.5	37	101.4	72	99.8
3	100.0	38	89.6	73	95.3
4	101.0	39	89.8	74	99.3
5	99.8	40	95.9	75	99.4
6	100.0	41	99.8	76	79.7
7	101.2	42	98.9	77	95.7
8	97.6	43	98.5	78	85.6
9	101.8	44	99.6	79	101.5
10	99.9	45	98.2	80	95.7
11	99.6	46	100.7	81	98.3
12	94.0	47	100.5	82	98.2
13	98.9	48	99.6	83	101.6
14	93.9	49	101.2	84	101.0
15	83.7	50	78.3	85	95.5
16	98.2	51	96.1	86	97.5
17	101.6	52	100.1	87	86.6
18	94.4	53	86.6	88	97.5
19	100.7	54	94.6	89	88.7
20	100.9	55	99.8	90	98.7
21	97.4	56	101.8	91	97.7
22	102.3	57	101.8	92	90.1
23	96.3	58	79.5	93	99.5
24	83.3	59	99.8	94	99.5
25	101.1	60	82.5	95	83.3
26	99.2	61	77.8	96	91.3
27	94.5	62	95.8	97	96.0
28	99.1	63	98.5	98	95.7
29	101.8	64	101.4	99	98.8
30	100.0	65	100.8	100	99.7
31	91.7	66	99.1	101	95.4
32	95.1	67	101.0	102	84.8
33	100.3	68	95.7	103	95.3
34	95.0	69	85.6		
35	100.9	70	101.5		

【0054】製剤例

以下の成分を含有する顆粒剤を製造する。

製剤例1

成分	式(I)で表わされる化合物	10 mg
	乳糖	700 mg
	コーンスターチ	274 mg
	HPC-L	16 mg
		1000 mg

式(I)で表わされる化合物と乳糖を60メッシュのふるいに通す。コーンスターチを120メッシュのふるいに通す。これらをV型混合機にて混合する。混合末にHPC-L(低粘度ヒドロキシプロピルセルロース)水溶液を添加し、練合、造粒(押し出し造粒 孔径0.5~

1mm)したのち、乾燥する。得られた乾燥顆粒を振動ふるい(12/60メッシュ)で篩過し顆粒剤を得る。

製剤例2

以下の成分を含有するカプセル充填用散剤を製造する。

成分	式(I)で表わされる化合物	10 mg
	乳糖	79 mg
	コーンスターチ	10 mg
	ステアリン酸マグネシウム	1 mg
		100 mg

式(I)で表わされる化合物、乳糖を60メッシュのふるいに通す。コーンスターチは120メッシュのふるい

に通す。これらとステアリン酸マグネシウムをV型混合機にて混合する。10倍散100mgを5号硬ゼラチン

(28)

特開平11-246527

カプセルに充填する。
製剤例3

以下の成分を含有するカプセル充填用顆粒剤を製造する。

成分	式(I)で表わされる化合物	15 mg
	乳糖	90 mg
	コーンスターチ	42 mg
	HPC-L	3 mg
		150 mg

式(I)で表わされる化合物、乳糖を60メッシュのふるいに通す。コーンスターチを120メッシュのふるいに通す。これらを混合し、混合末にHPC-L溶液を添加して練合、造粒、乾燥する。得られた乾燥顆粒を整粒

後、その150mgを4号硬ゼラチンカプセルに充填する。

製剤例4

以下の成分を含有する錠剤を製造する。

成分	式(I)で表わされる化合物	10 mg
	乳糖	90 mg
	微結晶セルロース	30 mg
	CMC-Na	15 mg
	ステアリン酸マグネシウム	5 mg
		150 mg

式(I)で表わされる化合物、乳糖、微結晶セルロース、CMC-Na(カルボキシメチルセルロース ナトリウム塩)を60メッシュのふるいに通し、混合する。混合末にステアリン酸マグネシウム混合し、製錠用混合末を得る。本混合末を直打し、150mgの錠剤を得る。

【0055】

【発明の効果】本発明に係るスルホンアミド誘導体は、MMP-8阻害作用を有し、慢性関節リウマチ、変形性関節症等の治療剤として有効に機能し得ることを見出した。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁶

識別記号

F I

A 6 1 K	31/41	ABG	A 6 1 K	31/41	ABG
	31/425			31/425	
	31/44			31/44	
// C 0 7 C	311/19		C 0 7 C	311/19	
	311/29			311/29	
	311/37			311/37	
C 0 7 D	209/20		C 0 7 D	209/20	
	213/56			213/56	
	257/04			257/04	E
	277/16			277/16	
	307/91			307/91	
	333/34			333/34	
	403/12	2 0 9		403/12	2 0 9
	409/12	2 0 9		409/12	2 0 9